

• 药剂与工艺 •

方剂配伍对茵陈蒿汤中 15 种成分提取率的影响

窦志华¹, 罗琳², 姜晓燕³, 张琳¹, 顾薇^{1*}, 孟萍¹, 王征宇¹

1. 南通大学附属南通第三医院, 江苏 南通 226006

2. 南通大学, 江苏 南通 226019

3. 南通市中医院, 江苏 南通 226001

摘要: 目的 研究方剂配伍对茵陈蒿汤中主要成分提取率的影响。方法 采用 HPLC 法测定茵陈、栀子、大黄、茵陈与栀子配伍(配伍 A)、茵陈与大黄配伍(配伍 B)、栀子与大黄配伍(配伍 C)及全方配伍(配伍 D)中 2 个环烯醚萜类成分(栀子苷和去乙酰车叶草酸甲酯)、2 个西红花酸类成分(西红花苷 I 和西红花苷 II)、3 个结合型蒽醌(大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酚-1-*O*-葡萄糖苷和大黄素-8-*O*-葡萄糖苷)、5 个游离型蒽醌(芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚)、2 个鞣质单体(没食子酸和儿茶素)及绿原酸的提取量,以单味药中提取率为 100%,计算配伍 A~D 中 15 种成分的提取率。结果 配伍 A、C、D 中栀子苷、西红花苷 I 和西红花苷 II 提取率降低;配伍 A、D 中去乙酰车叶草酸甲酯提取率提高,配伍 C 中该成分提取率降低;配伍 B 中 3 个结合型蒽醌及芦荟大黄素、大黄酚提取率提高,配伍 C、D 中大黄酚和大黄素甲醚提取率提高;配伍 C、D 中没食子酸提取率降低;配伍 A~D 中绿原酸提取率降低。结论 方剂配伍对茵陈蒿汤中主要成分提取率有一定影响。

关键词: 茵陈蒿汤;茵陈;栀子;大黄;方剂配伍;提取率;栀子苷;去乙酰车叶草酸甲酯;西红花苷 I;西红花苷 II;大黄素-8-*O*-葡萄糖苷;大黄酚-1-*O*-葡萄糖苷;大黄素-8-*O*-葡萄糖苷;芦荟大黄素;大黄酸;大黄素;大黄酚;大黄素甲醚;没食子酸;儿茶素;绿原酸

中图分类号: R286.02

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2015)12-1753-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.12.008

Influence of prescription compatibility on extraction rate of 15 constituents in Yinchenhao Decoction

DOU Zhi-hua¹, LOU Lin², JIANG Xiao-yan³, ZHANG Lin¹, GU Wei¹, MENG Ping¹, WANG Zheng-yu¹

1. Nantong Third Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226006, China

2. Nantong University, Nantong 226019, China

3. Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226001, China

Abstract: Objective To research the influence of prescription compatibility on the extraction rate of main constituents in Yinchenhao Decoction (YCHD). **Methods** The extraction volume of two iridoids (geniposide and deacetylasperulosidic acid methyl ester), two crocetin derivatives (crocetin I and crocetin II), three bound anthraquinones (aloe-emodin-8-*O*-glucoside, chrysophanol-1-glucoside, and emodin-8-glucoside), five free anthraquinones (aloe-emodin, rhein, emodin, chrysophanol, and physcion), two tannins (gallic acid and catechin), and chlorogenic acid in *Artemisiae Scopariae Herba* (ASH), *Gardeniae Fructus* (GF), *Rhei Radix et Rhizoma* (RRR), the compatibility of ASH and GF (compatibility A), the compatibility of ASH and RRR (compatibility B), the compatibility of GF and RRR (compatibility C), and the compatibility of ASH, GF, and RRR (compatibility D) were determined by HPLC. Taking the extraction volume in single medicine as 100%, the extraction rates of 15 constituents mentioned above in compatibilities A—D were calculated. **Results** The extraction rates of geniposide, crocetin I, and crocetin II in compatibilities A, C, and D, deacetylasperulosidic

收稿日期: 2015-01-07

基金项目: 江苏省中医药局科技项目(HZ07071);江苏省高校自然科学基金项目(08KJB360009)

作者简介: 窦志华(1966—),男,博士,主任中医师,硕士生导师,研究方向为中药药效物质基础及质量控制。

Tel: (0513)85116027 E-mail: zhihuadou@163.com

*通信作者 顾薇,女,主管药师。Tel: (0513)89093866 E-mail: ntguwei01@163.com

acid methyl ester in compatibility C, gallic acid in compatibilities C and D, and chlorogenic acid in compatibilities A—D decreased. The extraction rates of deacetylasperulosidic acid methyl ester in compatibilities A and D, three bound anthraquinones, aloe-emodin, and chrysophanol in compatibility B, chrysophanol and physcion in compatibilities C and D increased. **Conclusion** Prescription compatibility has some influence on the extraction rate of main constituents in YCHD.

Key words: Yinchenhao Decoction; *Artemisiae Scopariae Herba*; *Gardeniae Fructus*; *Rhei Radix et Rhizoma*; prescription compatibility; extractive rate; geniposide; deacetylasperulosidic acid methyl ester; crocin I; crocin II; aloe-emodin-8-*O*-glucoside; chrysophanol-1-glucoside; emodin-8-glucoside; aloe-emodin; rhein; emodin; chrysophanol; physcion; gallic acid; catechin; chlorogenic acid

茵陈蒿汤为中医治疗湿热黄疸的经典名方^[1], 由茵陈 18 g、大黄 12 g、栀子 6 g 组成^[2]。现代研究表明, 该方具有保肝利胆、抗肝纤维化等作用^[3]。方中茵陈含有的绿原酸等有机酚酸类化合物具有保肝利胆作用^[4]; 栀子中具有较强药理活性的成分主要为以栀子苷为代表的环烯醚萜类成分和以西红花苷为代表的西红花酸类成分 2 大类^[5], 均具有抗肝损伤作用^[6], 另外栀子中也含有绿原酸等有机酚酸类成分^[6]; 大黄含有多种化学成分, 包括蒽醌类、鞣质等^[7], 这 2 类成分对肝脏具有保护作用^[8], 大黄中蒽醌类分游离型和结合型 2 种, 游离型蒽醌主要有芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚, 结合型蒽醌主要为这些游离型蒽醌的葡萄糖苷^[9], 大黄鞣质分水解型和缩合型 2 类, 单体分别为没食子酸和儿茶素^[10]。

茵陈蒿汤的传统用药形式为汤剂, 制备、携带、服用均不方便, 限制了其临床推广使用, 开发质量可控、疗效稳定的新剂型对从更深层次上挖掘这一经典名方的现代应用价值具有重要意义^[11]。有研究表明, 大黄中的蒽醌类和鞣质对肝脏具有保护和损伤双向作用, 表现为低剂量保肝、高剂量则具有肝毒性^[8,12], 栀子中的栀子苷也具有类似肝保护和毒性双重作用^[13]。大黄、栀子分别与其他药物配伍后能减轻肝毒性^[14-15], 本课题组前期研究也发现, 与茵陈蒿汤等剂量的栀子单用对黄疸模型小鼠肝损伤不但没有保护作用反而加剧了肝损伤, 而茵陈蒿汤全方则具有保肝利胆作用^[16], 与文献报道一致^[17]。配伍减毒的实质之一可能是配伍后蒽醌类成分及栀子苷等具有毒效双重作用的成分提取率降低而减毒增效^[18-19]。因此, 研究配伍对茵陈蒿汤中多种成分提取率的影响可以为该方剂新剂型的开发在提取工艺和提取方法方面提供参考。

1 仪器与试药

Waters Alliance 高效液相色谱系统, 包括 e2695 分离单元、2998 二极管阵列检测器、Empower 色谱

工作站, 美国 Waters 公司; SK5200H 超声波清洗器, 上海科导超声仪器有限公司; Sartorius BT 25S 型电子天平, 德国赛多利斯公司。

对照品没食子酸 (批号 110831-201204, 质量分数 89.9%)、去乙酰车叶草酸甲酯 (批号 111786-200801, 质量分数 99.9%)、儿茶素 (批号 110877-201203, 质量分数 97.2%)、绿原酸 (批号 110753-200413, 质量分数 ≥98%)、栀子苷 (批号 110749-200714, 质量分数 ≥98%)、西红花苷 I (批号 111588-201202, 质量分数 91.1%)、西红花苷 II (批号 111589-201103, 质量分数 91.9%)、芦荟大黄素 (批号 110795-201007, 质量分数 98%)、大黄酸 (批号 110757-200206, 质量分数 ≥98%)、大黄素 (批号 110756-200110, 质量分数 ≥98%)、大黄酚 (批号 110796-201118, 质量分数 99.5%)、大黄素甲醚 (批号 110758-201013, 质量分数 99.8%) 购自中国食品药品检定研究院, 芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷 (批号 2012072301, 质量分数 ≥98%)、大黄酚-1-*O*-葡萄糖苷 (批号 2012072301, 质量分数 ≥98%)、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷 (批号 2012072301, 质量分数 ≥98%), 均购自鼎瑞化工 (上海) 有限公司。

茵陈 (批号 120701) 购自徐州彭祖中药饮片有限公司, 栀子 (批号 130520)、大黄 (批号 130703) 购自南通三越中药饮片有限公司, 使用前均粉碎成粗粉, 过 3 号筛。药材均经南通市药品检验所龚旭东主任中药师鉴定, 以上中药的植物来源分别为菊科植物茵陈蒿 *Artemisia capillaris* Thunb. 的干燥地上部分、茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实和蓼科植物掌叶大黄 *Rheum palmatum* L. 的干燥根和根茎。

乙腈、甲醇均为色谱纯, 国药集团化学试剂有限公司; 纯净水, 杭州娃哈哈集团有限公司。

2 方法与结果

2.1 色谱条件

Symmetry C₁₈ (250 mm×4.6 mm, 5 μm) 色谱

柱;流动相为乙腈-0.1%磷酸水溶液,梯度洗脱:0~5 min, 2%乙腈;5~10 min, 2%~5%乙腈;10~30 min, 5%~15%乙腈;30~45 min, 15%~17%乙腈;45~55 min, 17%~20%乙腈;55~70 min, 20%~25%乙腈;70~80 min, 25%乙腈;80~90 min, 25%~35%乙腈;90~100 min, 35%~50%乙腈;100~110 min, 50%~85%乙腈;110~115 min, 85%~90%乙腈;115~118 min, 90%~98%乙腈;118~130 min, 98%乙腈;体积流量 1.0 mL/min;检测波长 238 nm;柱温 30 ℃;进样量 10 μ L。

2.2 溶液的制备

2.2.1 对照品溶液制备 精密称取没食子酸 5.20 mg、去乙酰车叶草酸甲酯 6.36 mg、儿茶素 9.00 mg、绿原酸 5.20 mg、栀子苷 44.70 mg、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷 2.06 mg、西红花苷 I 14.70 mg、西红花苷 II 2.94 mg、大黄酚-1-*O*-葡萄糖苷 5.10 mg、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷 4.80 mg、芦荟大黄素 1.98 mg、大黄酸 5.05 mg、大黄素 2.45 mg、大黄酚 4.90 mg、大黄素甲醚 8.15 mg, 分别置 5 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 配成 15 种对照品储备液。分别精密吸取以上对照品储备液适量置 10 mL 量瓶中, 加甲醇至刻度, 摇匀, 配成没食子酸、去乙酰车叶草酸甲酯、儿茶素、绿原酸、栀子苷、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、西红花苷 I、西红花苷 II、大黄酚-1-*O*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚、大黄素甲醚质量浓度分别

为 62.40、127.20、180.00、62.40、894.00、41.20、441.00、23.52、51.00、28.80、19.80、50.50、63.70、98.00、163.00 μ g/mL 的混合对照品溶液。

2.2.2 茵陈蒿汤供试品溶液制备 取茵陈、栀子、大黄分别约 0.3、0.2、0.1 g, 精密称定, 置 25 mL 具塞锥形瓶中, 精密加入甲醇 25 mL, 称定质量, 浸泡 1 h, 超声提取 30 min, 放冷, 称定质量, 加甲醇补足损失的质量, 摇匀。进样前用孔径为 0.45 μ m 的微孔滤膜滤过, 取续滤液即得。

2.2.3 拆方配伍供试品溶液制备 分别取茵陈 0.3 g、栀子 0.2 g、大黄 0.1 g、茵陈 0.3 g+栀子 0.2 g、茵陈 0.3 g+大黄 0.1 g 和栀子 0.2 g+大黄 0.1 g, 精密称定, 按“2.2.2”项下方法处理, 得 6 种拆方配伍供试品溶液。

2.3 方法学考察

2.3.1 线性关系考察 分别精密吸取混合对照品溶液 1、2、3、4、5 μ L 进样, 测定其峰面积值, 以峰面积 Y 对进样量 X (μ g) 进行回归处理, 得 15 种成分的回归方程及线性范围。见表 1。

2.3.2 精密度试验 精密吸取茵陈蒿汤供试品溶液 10 μ L 连续进样 6 次, 记录 15 个被测成分的峰面积积分值, 计算其 RSD 在 1.91%~4.90%, 表明仪器精密度良好。

2.3.3 稳定性试验 精密吸取茵陈蒿汤供试品溶液 10 μ L, 分别于制备后的 0、3、6、9、12、24 h 进样测定, 记录 15 个被测成分的峰面积积分值, 计算

表 1 15 种成分回归方程及线性范围

Table 1 Regression equation and linear range of 15 constituents

成分	回归方程	r	线性范围/ng
没食子酸	$Y=6.01 \times 10^5 X-1.92 \times 10^4$	0.999 9	62.4~312.0
去乙酰车叶草酸甲酯	$Y=9.54 \times 10^5 X-1.70 \times 10^4$	0.999 9	127.2~636.0
儿茶素	$Y=1.17 \times 10^6 X-1.06 \times 10^5$	0.999 8	180.0~900.0
绿原酸	$Y=1.53 \times 10^6 X-7.93 \times 10^3$	0.999 7	62.4~312.0
栀子苷	$Y=1.27 \times 10^6 X-1.69 \times 10^5$	0.999 9	894.0~4 470.0
芦荟大黄素-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	$Y=1.36 \times 10^6 X-3.04 \times 10^4$	0.999 9	41.2~206.0
西红花苷 I	$Y=2.61 \times 10^5 X-1.76 \times 10^4$	0.999 9	441.0~2 205.0
西红花苷 II	$Y=3.75 \times 10^5 X-2.48 \times 10^3$	0.999 6	23.52~117.6
大黄酚-1- <i>O</i> -葡萄糖苷	$Y=9.83 \times 10^5 X-2.83 \times 10^4$	0.999 8	51.0~255.0
大黄素-8- <i>O</i> -葡萄糖苷	$Y=1.37 \times 10^6 X-3.02 \times 10^4$	0.999 7	28.8~144.0
芦荟大黄素	$Y=1.52 \times 10^6 X-1.55 \times 10^4$	0.999 7	19.8~99.0
大黄酸	$Y=3.39 \times 10^6 X-1.73 \times 10^5$	0.999 4	50.5~252.5
大黄素	$Y=3.35 \times 10^6 X-1.09 \times 10^5$	0.999 9	63.7~318.5
大黄酚	$Y=2.61 \times 10^6 X-9.40 \times 10^4$	0.999 9	98.0~490.0
大黄素甲醚	$Y=4.99 \times 10^5 X-3.79 \times 10^4$	0.999 5	163.0~815.0

其 RSD 在 1.95%~4.90%, 表明供试品溶液在 24 h 内稳定。

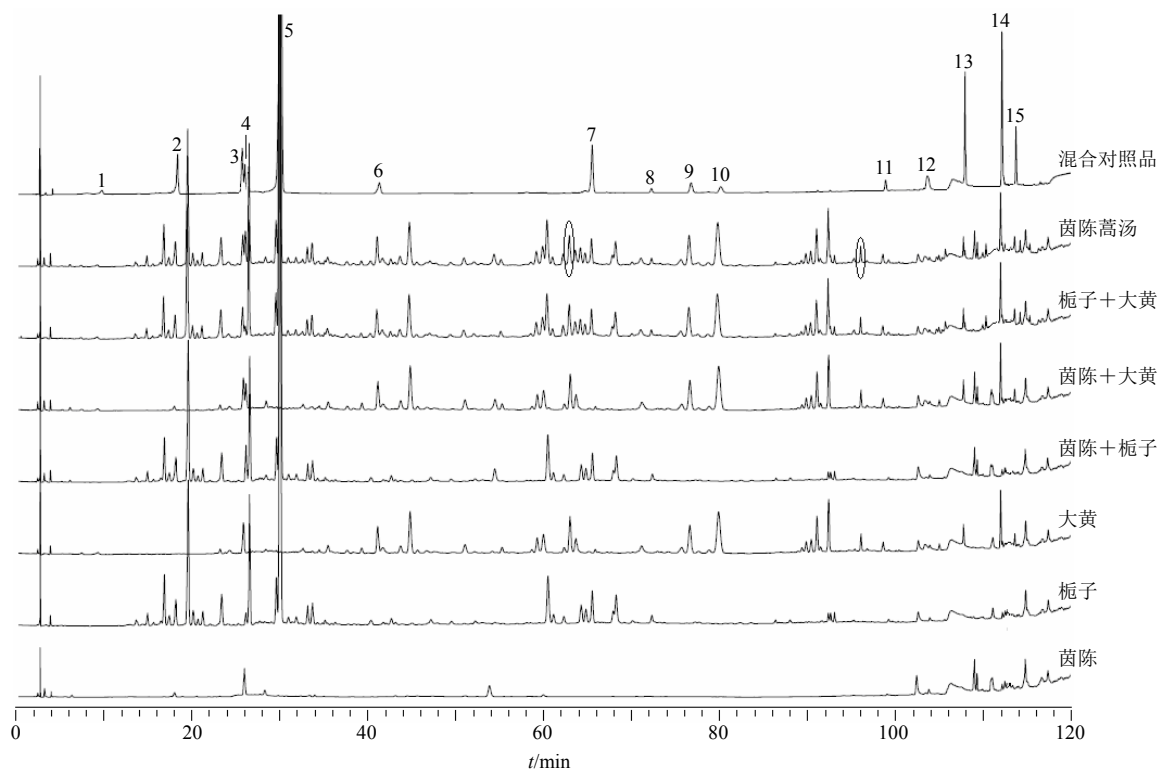
2.3.4 重复性试验 按“2.2.2”项下方法制备 6 份茵陈蒿汤供试品溶液, 进样分析, 结果 15 种成分提取量的 RSD 在 3.94%~5.15%, 表明该方法的重复性良好。

2.3.5 加样回收率试验 称取茵陈 0.15 g 6 份, 精密称定, 分别置 25 mL 具塞锥形瓶中, 精密加入绿原酸对照品储备液 0.11 mL 和甲醇 24.89 mL, 按“2.2.2”项下方法制备 6 份茵陈供试品溶液, 进样测定并计算绿原酸的平均回收率和 RSD, 结果分别为 97.78%和 2.16%; 称取栀子 0.1 g 6 份, 精密称定, 置 25 mL 具塞锥形瓶中, 分别精密加入绿原酸、去乙酰车叶草酸甲酯、栀子苷、西红花苷 I 和西红花苷 II 对照品储备液 0.05、0.16、0.58、0.35、0.24 mL 和甲醇 23.62 mL, 按“2.2.2”项下方法制备 6 份栀子供试品溶液, 计算这 5 种成分的平均回收率和 RSD, 结果分别为 97.59%和 0.99%、96.67%和 2.7%、98.72%和 2.59%、98.33%和 3.54%、97.18%和 2.51%;

称取大黄 0.05 g 6 份, 精密称定, 置 25 mL 具塞锥形瓶中, 分别精密加入没食子酸、儿茶素、芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、大黄酚-1-*O*-葡萄糖苷、大黄素-8-*O*-葡萄糖苷、芦荟大黄素、大黄酸、大黄素、大黄酚和大黄素甲醚对照品储备液 0.06、0.17、0.50、0.36、0.53、0.15、0.07、0.14、0.14、0.12 mL 和甲醇 22.76 mL, 按“2.2.2”项下方法制备 6 份大黄供试品溶液, 计算这 10 种成分的平均回收率和 RSD, 结果分别为 98.78%和 2.76%、98.05%和 1.01%、97.68%和 2.54%、97.93%和 0.94%、97.70%和 1.82%、97.59%和 1.95%、97.47%和 2.83%、96.88 和 1.38%、98.09%和 1.24%、97.04%和 1.17%。

2.4 样品测定

分别精密吸取茵陈蒿汤及其拆方配伍供试品溶液各 10 μ L, 注入高效液相色谱仪, 测定各成分峰面积, 代入回归方程, 计算各成分提取量(实际测得量/该成分归属药材称样量)和提取率[实际测得量/(该成分归属药材称样量 $\times$ 该成分归属药材单味提取量)]。结果见图 1 和表 2。



1-没食子酸 2-去乙酰车叶草酸甲酯 3-儿茶素 4-绿原酸 5-栀子苷 6-芦荟大黄素-8-*O*-葡萄糖苷 7-西红花苷 I 8-西红花苷 II
9-大黄酚-1-*O*-葡萄糖苷 10-大黄素-8-*O*-葡萄糖苷 11-芦荟大黄素 12-大黄酸 13-大黄素 14-大黄酚 15-大黄素甲醚
1-gallic acid 2-deacetylaserulosidic acid methyl ester 3-catechin 4-chlorogenic acid 5-geniposide 6-aloe-emodin-8-*O*-glucoside 7-crocin I
8-crocin II 9-chrysophanol-1-glucoside 10-emodin-8-glucoside 11-aloe-emodin 12-rhein 13-emodin 14-chrysophanol 15-physcion

图1 混合对照品及样品 HPLC 色谱图

Fig. 1 HPLC of mixed reference substances and samples

表 2 方剂配伍对茵陈蒿汤中 15 中成分提取量及提取率的影响

Table 2 Influence of prescription compatibility on extraction volume and extraction rate of 15 constituents in YCHD

成分	提取量/(mg·g ⁻¹)					
	茵陈	栀子	大黄	茵陈+栀子	茵陈+大黄	茵陈蒿汤
栀子苷		54.224(100)		49.431(91.16)		47.796(88.15)
去乙酰车叶草酸甲酯		2.077(100)		2.319(111.65)		2.167(104.34)
西红花苷 I		10.149(100)		8.926(87.94)		8.234(81.13)
西红花苷 II		1.421(100)		1.266(89.05)		1.087(76.47)
芦荟大黄素-8-O-葡萄糖苷			3.966(100)	4.154(104.73)	3.968(100.04)	3.974(100.19)
大黄酚-1-O-葡萄糖苷			7.287(100)	7.712(105.83)	7.489(102.78)	7.532(103.36)
大黄素-8-O-葡萄糖苷			10.073(100)	10.711(106.34)	10.318(102.44)	10.277(102.03)
芦荟大黄素			1.115(100)	1.179(105.80)	1.158(103.86)	1.121(100.54)
大黄酸			1.693(100)	1.737(102.63)	1.710(101.04)	1.699(100.35)
大黄素			1.289(100)	1.302(101.01)	1.301(100.93)	1.271(98.65)
大黄酚			2.699(100)	2.809(104.08)	2.892(107.13)	3.104(114.98)
大黄素甲醚			3.657(100)	3.778(103.31)	4.084(111.69)	4.180(114.32)
没食子酸			1.366(100)	1.383(101.21)	1.243(91.00)	1.294(94.71)
儿茶素			5.951(100)	5.950(100)	5.956(100.08)	5.776(97.06)
绿原酸	0.766(100)	0.578(100)		0.628 ^a (90.89 ^b)	0.696(90.86)	0.491(84.89)
						0.564 ^a (81.56 ^b)

a-绿原酸测得量/(茵陈称样量+栀子称样量); b-绿原酸测得量/(茵陈称样量×茵陈单味提取量+栀子称样量×栀子单味提取量); 表中括号内数据为提取率

a-actual extraction volume of chlorogenic acid/(ASH content + GF content); b-actual extraction volume of chlorogenic acid/(ASH content × extraction volume of single ASH + GF content × extraction volume of single GF); The data inside brackets are percentage of extraction

图 1 显示, 茵陈蒿汤中 3 味药不同配伍组合后未产生新的成分, 即未对其所含化学成分发生质的影响, 与闵春艳等^[20]的研究结果一致。但由表 2 可知, 配伍对某些成分提取率有影响: 栀子分别与茵陈、大黄配伍及全方配伍栀子苷提取率降低; 栀子与茵陈配伍及全方配伍去乙酰车叶草酸甲酯提取率提高, 与大黄配伍该成分提取率降低; 栀子分别与茵陈和大黄配伍及全方配伍西红花苷 I 和西红花苷 II 提取率降低; 大黄与茵陈配伍大黄素-8-O-葡萄糖苷等 3 个结合型蒽醌提取率提高; 大黄与茵陈配伍芦荟大黄素、大黄酚提取率提高, 与栀子配伍及全方配伍大黄酚和大黄素甲醚提取率提高; 大黄与栀子配伍及全方配伍没食子酸提取率降低; 绿原酸为茵陈和栀子的共有成分, 两药配伍、分别与大黄配伍及全方配伍该成分提取率均降低(考虑到误差因素, 提取率降低或提高小于 4%均视作变化不明显)。

3 讨论

近年来相继有对传统水煎和乙醇提取两种方法制备的茵陈蒿汤提取物进行保肝作用比较研究的报道, 结论不尽相同: 乙醇提取明显优于水煎^[21]; 乙醇提取与水煎均有效, 但乙醇提取优于水煎^[22-23];

乙醇提取与水煎均有效, 但水煎优于乙醇提取^[24-25]。茵陈和栀子中的有机酸类、栀子中的环烯醚萜类及西红花酸类、大黄中的结合型蒽醌及鞣质等成分均既溶于水又溶于醇, 但大黄中的游离型蒽醌及茵陈中具有保肝活性的香豆素类成分^[26]极性较小, 易溶于醇难溶于水。从这个角度分析, 醇提工艺提取的茵陈蒿汤活性成分更全面, 且与以上的研究结论也不矛盾, 因为具有肝脏保护和损伤双重作用的大黄蒽醌类成分提取量适中可能药效更好^[24]。因此, 开发茵陈蒿汤新剂型应优先考虑采用醇提工艺用量。所以本研究采用溶解性能与乙醇相似的甲醇提取来研究方剂配伍对茵陈蒿汤中 15 种成分提取率的影响。

表 2 显示, 茵陈蒿汤全方配伍后大黄酚和大黄素甲醚提取率均提高了 14%左右, 其余蒽醌类成分提取率无明显变化, 但本课题组前期研究发现, 茵陈蒿汤及同样剂量的大黄单用对小鼠和大鼠肝损伤均具有保护作用, 全方并未产生肝毒性^[16], 其原因可能是大黄酚和大黄素甲醚提取率的提高来源于本实验未定量测定的某些结合型蒽醌的水解, 总蒽醌提取量无明显变化。经计算, 图 1 茵陈蒿汤色谱图中椭圆圈出的 2 个色谱峰面积分别较单味大黄相应

保留时间色谱峰面积分别减小了22%和12%左右,经紫外光谱比对,这2个成分均为结合型蒽醌。

表2还显示,茵陈蒿汤全方配伍后提取并未产生新的成分,但却使栀子中的环烯醚萜类和西红花酸类代表性成分栀子苷和西红花苷I、西红花苷II及大黄中的没食子酸、茵陈和栀子的共有成分绿原酸等的提取率降低,仅去乙酰车叶草酸甲酯略提高,其余成分无明显变化。

鉴于以上分析,茵陈蒿汤新剂型的开发应考虑组方3味药采用乙醇分别提取再将提取物组合进行制剂工艺研究;至于配伍减毒的实质是否是使有肝脏毒效双重作用的成分提取率降低,可结合毒效评价试验进行研究;在组合时调整提取物比例,这样更有利于节约资源。

参考文献

- [1] 杨爱华, 窦志华. 茵陈蒿汤药效物质基础研究方法与配伍机制的研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24(19): 1812-1814.
- [2] 贾波, 李冀. 方剂学 [M]. 第2版. 上海: 上海科学技术出版社, 2012.
- [3] 窦志华, 罗琳, 候金燕, 等. 茵陈蒿汤保肝作用的血清药理学研究 [J]. 中国现代应用药学, 2012, 29(10): 868-871.
- [4] Sun Z X, Liu S, Zhao Z Q, et al. Protective effect of chlorogenic acid against carbon tetrachloride-induced acute liver damage in rats [J]. *Chin Herb Med*, 2014, 6(1): 36-41.
- [5] 王莎, 周小琴, 司徒少金, 等. 栀子药材环烯醚萜类和西红花酸类成分 HPLC 指纹图谱研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 19(18): 85-88.
- [6] 苗琦, 罗光明, 罗扬婧, 等. 栀子多波长 HPLC 指纹图谱及化学模式识别研究 [J]. 中草药, 2014, 45(21): 3159-3164.
- [7] 毛春芳, 施忠, 罗琳, 等. HPLC 法同时测定大黄中芦荟大黄素等 11 种成分的量 [J]. 中草药, 2014, 45(16): 2400-2403.
- [8] 覃鲁珊, 赵海平, 赵艳玲, 等. 大黄蒽醌与鞣质对大鼠肝脏的保护和损伤双向作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(6): 698-703.
- [9] 李芸霞, 龚小红, 李燕, 等. 以药效为指导的大黄提取工艺质量控制策略研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(10): 2197-2207.
- [10] 窦志华, 乔进, 卞理, 等. 指纹图谱与一测多评法相结合的大黄质量控制方法 [J]. 中国药学杂志, 2015, 50(5): 442-448.
- [11] 安莉萍, 窦志华, 罗琳, 等. 茵陈蒿汤不同提取物对黄疸模型小鼠的药效比较 [J]. 医药导报, 2012, 31(11): 1407-1409.
- [12] 王青秀. 大黄及其主要成份的毒性毒理研究 [D]. 北京: 中国人民解放军军事医学科学院, 2007.
- [13] 张海燕, 邬伟魁, 李芳, 等. 栀子保肝利胆作用及其肝毒性研究 [J]. 中国中药杂志, 2011, 36(19): 2610-2614.
- [14] 柴宝娟, 李祥, 陈建伟. 大黄配伍前后对大鼠肝肾的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 66-69.
- [15] 王坤, 金若敏, 陈长勋. 栀子与黄连解毒汤肝毒性的比较研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(14): 2365-2369.
- [16] 杨爱华. 茵陈蒿汤药效部位筛选及配伍机理初步研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2013.
- [17] 王坤, 金若敏, 陈长勋. 茵陈蒿汤与栀子肝毒性的比较研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(1): 8-12.
- [18] 秦云, 李祥, 陈建伟, 等. 大黄中蒽醌类成分配伍前后的量变规律 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(5): 94-98.
- [19] 刘冬敏, 刘树民, 祖金祥, 等. 黄连解毒汤及其不同配伍组方成分溶出变化研究 [J]. 中成药, 2012, 34(1): 74-78.
- [20] 闵春艳, 李晓东, 樊宏伟, 等. 茵陈蒿汤合煎与分煎的成分比较研究 [J]. 上海中医药杂志, 2004, 38(2): 53-55.
- [21] 王立强, 王喜军. 茵陈蒿汤乙醇提取物与水提取物对小鼠保肝作用的比较 [J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(5): 263-264.
- [22] 张慧芹, 蔡华丹, 杨美娟, 等. 茵陈蒿汤水提物和乙醇提取物对 D-氨基半乳糖胺诱导大鼠急性肝损伤保护作用的比较研究 [J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(2): 113-116.
- [23] 刘天易, 闫琴. 茵陈蒿汤不同组分降脂作用的比较 [J]. 山东中医杂志, 2011, 30(6): 424-425.
- [24] 蔡华丹, 张慧芹, 续畅, 等. 茵陈蒿汤水提物和乙醇提取物活性组分的差异及对 D-GalN 诱导大鼠急性肝损伤预防作用的比较 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(10): 216-220.
- [25] 史红, 程丽艳, 叶益萍, 等. “茵陈蒿汤”复方有效部位群的提取及药效筛选 [J]. 浙江省医学科学院学报, 2007, 18(4): 19-24.
- [26] 张爱华, 孙晖, 闫广利, 等. “血清药物化学-药代(效)动力学-系统生物学”三维整合体系研究中中药复方的构建及其在茵陈蒿汤分析中的应用 [J]. 中国中药杂志, 2013, 38(21): 3786-3789.